

Mit Leucinaminopeptidase wird das Hexapeptid vollständig in die Aminosäuren gespalten.

Die Hochspannungselektrophorese bei 3000 Volt, pH 1,9, ergibt nur 1 Band, das sich sowohl mit PAULY-Reagens und mit Ninhydrin als auch mit SAKAGUCHI-Reagens anfärben lässt. Der zurückgelegte Weg beträgt nach 60 Min. 15 cm.

Herrn Prof. Dr. R. SCHWYZER möchte ich für seine Anregungen und Unterstützung während dieser Arbeit recht herzlich danken, ebenso meinen Kollegen für anregende Diskussionen. Herrn H. R. KELLER danke ich für seine wertvolle Mitarbeit, Herrn Dr. W. PADOWETZ für die analytischen Daten und Herrn E. VON ARX für die Ausführung der Papierchromatographie.

SUMMARY

The synthesis of the pentapeptide derivative N^α-Cbo-N(Im)-Bzl-His-Phe-Arg-Try-Gly-ONB and the synthesis of the hexapeptide H · Glu(NH₂)-His-Phe-Arg-Try-Gly · OH (acetate) comprising the sequence of six amino acid residues common to ACTH and α- and β-MSH along various pathways is described in detail. This compound shows a very weak MSH-activity (2×10^5 U/g)³.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung.

60. Die Alkaloide von *Buphane disticha* (L.f.) HERB.

2. Mitteilung über Amaryllidaceen-Alkaloide¹⁾

von H. Hauth und D. Stauffacher

(18. I. 61)

Buphane disticha (*Buphane toxicaria* (L.f.) HERB., *Haemanthus toxicarius* THUMB.), auch Cape poison bulb oder Gifbol genannt, gilt als einer der giftigsten Vertreter aus der Familie der Amaryllidaceen. Die Eingeborenen Südafrikas verwenden die Zwiebeln zur Herstellung von Pfeilgift, das besonders zur Jagd von Wild dient, das für Nahrungszwecke bestimmt ist.

An früheren Beobachtungen über die biologische Wirkung der Alkaloide aus *Buphane disticha* finden sich in der Literatur die folgenden Angaben: JURITZ²⁾ (1903–1911): stark toxisch für Mäuse, Brucin-ähnliche Wirkung. TUTIN³⁾ (1911): Hyoscin-ähnliche Wirkung, Krampfgift. LEWIN⁴⁾ (1912): Lähmung des Atemzentrums, narkotische Wirkung ähnlich Atropin, am Menschen: Mydriase, lachrymator. Wirkung.

Von der besonders in Afrika verbreiteten Amaryllidaceen-Gattung *Buphane* wurden bisher sowohl *Buphane disticha* (L.f.) HERB. als auch *B. fischeri* BAKER untersucht. Während aus *B. fischeri* die Alkaloide *Lycorin*, *Buphanamin*, *Buphanidrin*, *Buphanisin*, *Ambellin* und *Crinin* (auch *Crinidin* genannt) isoliert werden

¹⁾ 1. Mitteilung über Amaryllidaceen-Alkaloide: J. RENZ, D. STAUFFACHER & E. SEEBECK, Helv. 38, 1209 (1955).

²⁾ C. F. JURITZ, South African J. Sci. 8, 92 (1911).

³⁾ F. TUTIN, J. chem. Soc. 99, 1240 (1911); Arch. exp. Path. Pharm. 69, 314 (1912).

⁴⁾ L. LEWIN, Arch. exp. Path. Pharm. 68, 333 (1912).

konnten¹⁾, herrschte über die Inhaltsstoffe von *B. disticha* trotz mehrfacher Bearbeitung²⁻⁵⁾ Unklarheit.

In neueren Untersuchungen fanden WARREN *et al.*⁶⁾ «*Distichin*» als Hauptalkaloid, neben *Haemanthin*, *Lycorin* und einem wasserlöslichen Alkaloid. In einer weiteren, erst nach Beginn dieser Arbeit erschienenen Publikation zeigten GOOSEN & WARREN⁷⁾, dass es sich bei «*Distichin*» um Buphanidrin handelt, während WARNHOFF & WILDMAN⁸⁾ es für ein Gemisch von Undulatin und Buphanidrin im Verhältnis 3:1 hielten. In der gleichen Arbeit beschrieben GOOSEN & WARREN⁷⁾ Derivate von *Buphanamin*, das bereits von HUMBER & TAYLOR⁹⁾ aus *B. disticha* isoliert worden war, sowie ein neues Alkaloid *Buphanitin*, das nach neueren Untersuchungen¹⁰⁾ mit *Nerbowdin*¹¹⁾ aus *Nerine bowdenii* identisch ist.

Isolierung der Alkaloide. – Für unsere Untersuchungen standen uns Zwiebeln von *Buphane disticha* zur Verfügung, die in Angola (Westafrika) gesammelt worden waren und die Ende Januar 1960 in unseren Besitz gelangten. Die saftigen, weissen bis weinroten Zwiebeln, deren dicke Schicht brauner Häute bereits vor dem Versand entfernt worden war, wogen durchschnittlich 1,4 kg, hatten einen Durchmesser von ca. 15 cm und eine Länge von ca. 22 cm.

Die Aufarbeitung der Zwiebeln erfolgte in üblicher Weise. Die Ausbeute an Gesamtalkaloiden betrug 0,31% bezogen auf die frische Droge. Alkaloide mit phenolischer Hydroxy-Gruppe waren nur in kleinen Mengen vorhanden und liessen sich leicht durch Ausschütteln mit Natronlauge von den Gesamtalkaloiden abtrennen.

Zur Trennung wurden die nichtphenolischen Gesamtalkaloide vorerst in Chloroform aufgenommen und nach Abtrennung des in Chloroform schwerlöslichen *Lycorins* mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt, wodurch eine Trennung in chloroform- und wasserlösliche Hydrochloride, im Verhältnis von 1:1, erreicht wurde.

Die Basen der chloroformlöslichen Hydrochloride wurden nach ihrer Freisetzung in Aceton gelöst und gemäss Schema 1 die einzelnen Alkaloide abgetrennt. Das Alkaloid, das aus Aceton kristallisierte und durch fraktionierte Kristallisation aus Äther und aus Aceton, sowie durch Chromatographie an Aluminiumoxyd von begleitendem Buphanidrin befreit wurde, erwies sich identisch mit *Undulatin*¹²⁾.

Die Mutterlauge wurde in Benzol aufgenommen und mit einer McILVAINE-Pufferlösung von pH 5 geschüttelt. Aus der Benzollösung gelang es, durch wiederholte CRAIG-Verteilung, Chromatographie an Aluminiumoxyd und Umkristallisation, ein noch unbekanntes Alkaloid, von uns *Distichamin* genannt, rein zu erhalten. Die aus der wässrigen Pufferlösung erhaltenen Basen wurden zwischen Chloroform und 0,1N Salzsäure verteilt. Aus der Chloroformlösung konnte *Buphanidrin* isoliert werden, das zur Abtrennung von *Undulatin* über sein Perchlorat gereinigt werden

⁵⁾ J. K. COOKE & F. L. WARREN, J. South African chem. Inst. N. S. 6, 2 (1953).

⁶⁾ A. GOOSEN & F. L. WARREN, Chemistry & Ind. 1957, 267; A. N. BATES, J. K. COOKE, L. J. DRY, A. GOOSEN, H. KRÜSI & F. L. WARREN, J. chem. Soc. 1957, 2537.

⁷⁾ A. GOOSEN & F. L. WARREN, J. chem. Soc. 1960, 1094, 1097.

⁸⁾ E. W. WARNHOFF & W. C. WILDMAN, J. Amer. chem. Soc. 82, 1472 (1960).

⁹⁾ L. G. HUMBER & W. I. TAYLOR, Canad. J. Chemistry 33, 1268 (1955).

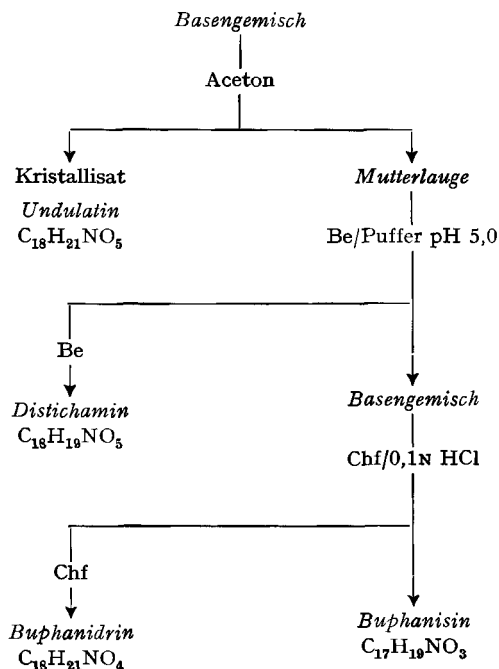
¹⁰⁾ Privatmitteilung von Dr. W. C. WILDMAN.

¹¹⁾ R. E. LYLE, E. A. KIELAR, J. R. CROWDER & W. C. WILDMAN, J. Amer. chem. Soc. 82, 2620 (1960).

¹²⁾ Herrn Dr. W. C. WILDMAN, Laboratory of Chemistry of Natural Products, N. I. H., Bethesda (Maryland), USA, danken wir für die Überlassung von Undulatin, Nerbowdin und Crinamidin.

Schema 1¹³⁾

Trennung der Alkaloide aus den chloroformlöslichen Hydrochloriden



musste. Aus der salzsauren Lösung wurde nach der üblichen Aufarbeitung und Reinigung an Aluminiumoxyd *Buphanisin* erhalten.

Die *Basen der wasserlöslichen Hydrochloride* wurden an Aluminiumoxyd einer ersten Trennung unterworfen. Dann wurden die einzelnen Fraktionen nach Schema 2 aufgearbeitet, wobei die bekannten Alkaloide Buphanamin, Buphanisin, Crinin, Crinamidin, Lycorin und Nerbowdin erhalten wurden. Ferner konnten 2 noch unbekannte Alkaloide gefunden werden, die wir mit *Buphacetin* und *Acetyl-nerbowdin* bezeichnet haben.

Es gelang, 95% der Gesamtalkaloide in Form von kristallisierten, einheitlichen Alkaloiden zu fassen.

In der Tabelle sind die Brutto- und Partialformeln, sowie einige Eigenschaften der elf von uns aus *B. disticha* isolierten Alkaloide zusammengestellt.

Acht Alkaloide (Nr. 1–8 der Tab.) waren bereits bekannt und in ihrer Struktur aufgeklärt¹⁴⁾. Die Alkaloide Buphanidrin, Buphanamin, Nerbowdin und Lycorin sind schon früher aus *Buphane disticha* isoliert worden, während die Alkaloide

¹³⁾ Abkürzungen für Lösungsmittel: AcOEt = Essigsäure-äthylester, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Et = Äthanol, Me = Methanol, Puffer = MCLVAINE-Pufferlösung.

¹⁴⁾ a. Zusammenfassung von J. W. COOK & J. D. LOUDON in «The Alkaloids», herausgegeben von R. H. F. MANSKE & H. L. HOLMES, New York 1952, Bd. II, S. 331.

b. Zusammenfassung von W. C. WILDMAN in «The Alkaloids», herausgegeben von R. H. F. MANSKE, New York 1960, Bd. VI, S. 289.

Alkaloide aus *Buphane disticha* (L. f.) HERB.

Nr.	Alkaloid	Bruttoformel	Partialformel	Smp.	$[\alpha]_D^{21}$ ¹⁵⁾	Rf ¹⁶⁾	Menge in % der Gesamtalkaloide
1	Buphanidrin	C ₁₈ H ₂₁ O ₄ N	C ₁₅ H ₁₃ N (CH ₂ O ₂) (OCH ₃) ₂	90–92° ⁷⁾	+ 2° (Et) ¹⁾	0,69	19,4
2	Buphanamin	C ₁₇ H ₁₉ O ₄ N	C ₁₅ H ₁₃ N (CH ₂ O ₂) (OCH ₃) (OH)	184–185°	– 194° (Chf)	0,39	14,1
3	Nerbowdin	C ₁₇ H ₂₁ O ₅ N	C ₁₅ H ₁₄ N (CH ₂ O ₂) (OCH ₃) (OH) ₂	240–242°	– 103° (Chf)	0,36	11,1
4	Lycorin	C ₁₆ H ₁₇ O ₄ N	C ₁₅ H ₁₃ N (CH ₂ O ₂) (OH) ₂	253–255°	– 90° (Et)	0,22	0,4
5	Undulatin	C ₁₈ H ₂₁ O ₅ N	C ₁₅ H ₁₃ N (CH ₂ O ₂) (OCH ₃) ₂ (O)	152–154°	– 33° (Chf)	0,66	18,6
6	Buphanisin	C ₁₇ H ₁₉ O ₃ N	C ₁₅ H ₁₃ N (CH ₂ O ₂) (OCH ₃)	124–125°	– 35° (Chf)	0,56	16,9
7	Crinin (Crinidin)	C ₁₆ H ₁₇ O ₃ N	C ₁₅ H ₁₄ N (CH ₂ O ₂) (OH)	209–211°	– 21° (Et)	0,37	7,2
8	Crinamidin	C ₁₇ H ₁₉ O ₅ N	C ₁₅ H ₁₃ N (CH ₂ O ₂) (OCH ₃) (OH) (O)	221–223°	– 5° (Chf)	0,46	1,2
9	Distichamin	C ₁₈ H ₁₉ O ₅ N	C ₁₅ H ₁₁ N (CH ₂ O ₂) (OCH ₃) ₂ (O)	161–162°	– 56° (Chf)	0,80	5,4
10	Acetylnerbowdin	C ₁₉ H ₂₃ O ₆ N	C ₁₅ H ₁₄ N (CH ₂ O ₂) (OCH ₃) (OH) (OCOCH ₃)	207–209°	– 116° (Chf)	0,46	0,6
11	Buphacetin	C ₂₀ H ₂₅ O ₇ N	C ₁₆ H ₁₃ N (CH ₂ O ₂) (OCH ₃) ₂ (OH) (OCOCH ₃)	182–183°	– 73° (Chf)	0,55	0,3

Beschreibung der drei neuen Alkaloide. – Im Gegensatz zum Distichamin zeigen Acetylnerbowdin und Buphacetin im IR.-Absorptionsspektrum (Fig. 1–3) bei 1745 resp. 1735 cm⁻¹ eine charakteristische Esterbande, die zusammen mit der Bande bei 1243 cm⁻¹ bzw. 1247 cm⁻¹ auf das Vorliegen einer Acetyl-Gruppe hindeutet¹⁶⁾.

Distichamin, C₁₈H₁₉NO₅, kristallisiert aus Aceton in grossen farblosen Prismen vom Smp. 161–162° und zeigt $[\alpha]_D^{21} = -56^\circ$ ($c = 0,239$ in Chloroform). Es enthält eine Methylendioxy-Gruppe und zwei Methoxy-Gruppen. Beim Hydrieren nimmt das Alkaloid 2 Mol Wasserstoff auf. Das UV.-Absorptionsspektrum, welches ein Maximum bei $\lambda_{max} = 248 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,23$) sowie Schultern bei 286 $\text{m}\mu$ und 320 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,12$ bzw. 2,18) aufweist, weicht stark von den üblichen UV.-Absorptionsspektren der Amaryllidaceen-Alkaloide ab.

¹⁵⁾ F. SANDBERG & S. AGURELL, *Svensk farm. tidskrift* 1959, 657; WHATMAN Nr. 1-Papier imprägniert mit Phosphatpuffer von pH 5, mobile Phase: sec. Butanol gesättigt mit Phosphatpuffer von pH 5, Sichtbarmachung mit ZAFFARONI-Reagenz.

¹⁶⁾ Bisher war Acetylcaranin [L. H. MASON, E. R. PUSCHETT & W. C. WILDMAN, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 1253 (1955)] das einzige natürliche Alkaloid der Amaryllidaceen mit einer Acetylgruppe. Erst in jüngster Zeit wurde über weitere natürliche Amaryllidaceen-Alkaloide mit Acetylgruppen berichtet. So konnten WILDMAN *et al.*¹¹⁾ aus *Crinum moorei* J. D. HOOK. 1-Acetyllycorin, aus *Nerine bowdenii* W. WATS. Bowdensin, ein Alkaloid mit 2 Acetylgruppen, isolieren. BOIT & DÖPKE [Naturw. 47, 109 (1960)] erhielten aus *Hippeastrum aulicum* HERB. var. 2-Acetyllycorin (= Aulamin), während das bereits früher aus *Narcissus tazetta* var. isolierte Nartazin als Diacetyl-dihydro-lycorin (vgl. BOIT & DÖPKE) erkannt wurde.

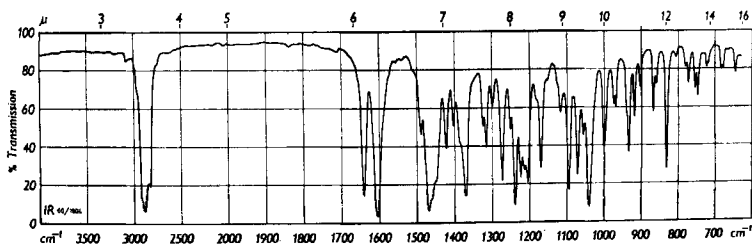


Fig. 1. IR.-Absorptionsspektrum von Distichamin (in Nujol)

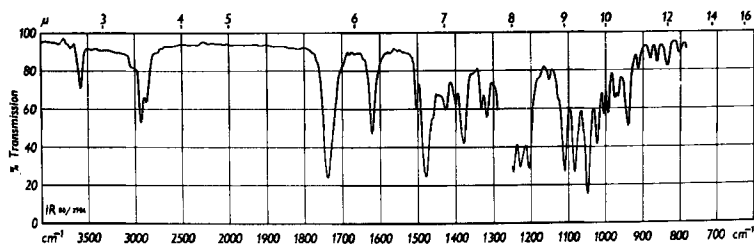
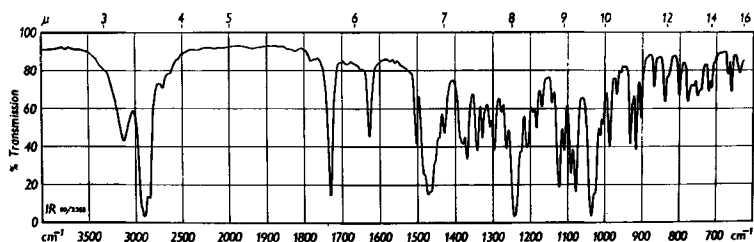
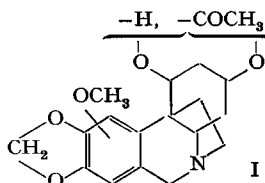
Fig. 2. IR.-Absorptionsspektrum von Acetyl-nerbowdin (in CH₂Cl₂)

Fig. 3. IR.-Absorptionsspektrum von Buphacetin (in Nujol)

Acetyl-nerbowdin, C₁₉H₂₃NO₆, kristallisiert aus Äther in feinen Nadeln vom Smp. 207–209°; $[\alpha]_D^{21} = -116^\circ$ ($c = 0,40$ in Chloroform); -45° ($c = 0,395$ in 95-proz. Alkohol). Es enthält je eine Methylendioxy-, Methoxy-, Hydroxy- und Acetyl-Gruppe. Bei der alkalischen Hydrolyse wird ein Alkamin erhalten, das im Smp., Misch-Smp., wie auch in der optischen Drehung, dem Rf-Wert und den Spektren mit Nerbowdin übereinstimmt. Es kommt ihm demnach die Partialformel I zu, worin die Lage der Acetyl-Gruppe noch nicht bestimmt werden konnte.



Buphacetin, C₂₀H₂₅NO₇, kristallisiert aus Aceton-Äther in farblosen Nadeln vom Smp. 182–183°; $[\alpha]_D^{21} = -73^\circ$ ($c = 0,418$ in Chloroform). Es enthält 2 Methoxy-Gruppen und je eine Methylendioxy-, Hydroxy- und Acetyl-Gruppe. Nach der alka-

lischen Hydrolyse wurde ein kristallisiertes Alkamin vom Smp. 264–266° (Zers.) mit $[\alpha]_D^{21} = -124^\circ$ ($c = 0,247$ in Chloroform) erhalten, das wegen Substanzmangels nicht weiter charakterisiert werden konnte.

Wir danken Herrn Dr. E. SEEBECK für verschiedene Anregungen und sein Interesse, das er unseren Untersuchungen stets entgegenbrachte.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden im KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Aufheizgeschwindigkeit in der Nähe des Smp. ca. 2°/Min. – Die Messung der spezifischen Drehungen erfolgte durchwegs im 2-dm-Rohr. – Die Chromatogramme wurden nach der Durchlaufmethode an neutralem, standardisiertem Aluminiumoxyd der Firma E. MERCK, Darmstadt, ausgeführt. – Für die Analysen trocknete man die Substanzen, soweit nichts anderes angegeben, 15 Std. im Hochvakuum bei 100°.

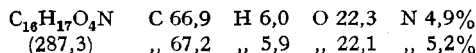
I. Isolierung der Gesamtalkaloide. – 28,9 kg frische, innere Teile der Zwiebeln von *Buphane disticha*, die ca. 90% Wasser enthielten, wurden in einer Schlagkreuzmühle unter Zugabe von Methanol zerkleinert und anschliessend mit zweimal 50 l Methanol unter Zusatz von je 5 l 10-proz. Essigsäure gerührt, abfiltriert, nachgewaschen und abgepresst. Die vereinigten methanolischen Lösungen engte man im Vakuum bei 50° auf ca. 5 l ein, versetzte mit 3 l 2N Schwefelsäure, filtrierte durch Hyflo und extrahierte zur Entfernung von Neutralteilen nacheinander mit Benzol und Chloroform. Die wässrige Phase wurde unter Eiskühlung mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und zuerst mit 6 l, dann mit 2 l Chloroform sowie mit 3 l Chloroform-Äthanol-Gemisch (2:1) ausgerührt.

Zur weiteren Reinigung löste man den Chloroform-Rückstand in 6 l Benzol und extrahierte die Basen zuerst mit 3 l und dann mit 1 l 2N Schwefelsäure unter Nachwaschen mit 1 l Wasser. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden unter Eiskühlung mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und mit Chloroform erschöpfend ausgezogen.

Die vereinigten, braungefärbten Chloroform-Auszüge wurden zweimal mit je 1 l 1N Natronlauge und 1 l Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach wiederholtem Abrauchen des Rückstandes mit Benzol blieben 86,5 g nichtphenolische Basen als hellbraune, honigartige Masse zurück.

Die braungefärbte, alkalisch reagierende wässrige Phase wurde mit 2N Salzsäure vorsichtig unter Eiskühlung auf pH 7–8 eingestellt und mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt ergab nach Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum 2,2 g rotbraune, phenolische Basen.

II. Abtrennung von Lycorin und Zerlegung des Alkaloidgemisches. – Die von den Phenolbasen befreiten Gesamtalkaloide wurden in 250 ml Chloroform gelöst und einige Tage stehengelassen. Dabei schieden sich 0,33 g schwerlösliches *Lycorin* aus, das abfiltriert wurde und nach Umkristallisieren aus viel heissem Äthanol folgende Daten zeigte: Smp. 253–255° (Zers.); $[\alpha]_D^{21} = -90^\circ$ ($c = 0,10$ in 95-proz. Äthanol). Lit.¹⁾: Smp. 250–255° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -91^\circ$; $-88^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,099$; 0,111 in 95-proz. Äthanol). Das UV.-Absorptionsspektrum in Äthanol weist 2 Maxima auf bei 235 m μ ($\log \epsilon = 3,59$) und 291 m μ ($\log \epsilon = 3,69$); IR.-Absorptionsspektrum in Nujol: Banden bei 3350, 3050 und 1508 cm⁻¹, ferner bei 1045 und 944 cm⁻¹. In konz. Schwefelsäure löst sich Lycorin mit rotbrauner Farbe.



Nach dem Abtrennen des Lycorins wurde die Mutterlauge mit Chloroform auf 1 l ergänzt und nacheinander mit 800 ml und je zweimal 400 ml 1N Salzsäure, sowie mit zweimal 250 ml Wasser geschüttelt. Die abgetrennten wässrigen Phasen wurden viermal mit 250 ml Chloroform gewaschen.

Die Chloroformschichten, welche die *chloroformlöslichen Hydrochloride* enthielten, wurden mit konz. Kaliumcarbonatlösung geschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung des Chloroforms im Vakuum blieben 41,3 g einer dunkelbraunen, zähen Masse zurück.

Die vereinigten wässrig-salzsauren Lösungen der *wasserlöslichen Hydrochloride* neutralisierte man unter Eiskühlung mit Natronlauge, stellte mit überschüssigem Kaliumcarbonat alkalisch und extrahierte die ausgefallenen Basen mit Chloroform. Der über Natriumsulfat getrocknete Chloroformextrakt gab als Rückstand 44,9 g hellbraunen Schaum.

III. Auftrennung der Basen aus den chloroformlöslichen Hydrochloriden. -

1. *Undulatin*. 41,3 g Basengemisch wurden in 80 ml Aceton gelöst und über Nacht im Kühlschrank stehengelassen, wobei rohes Undulatin vom Smp. 138–145° auskristallisierte. Die Reinigung des Rohalkaloids von begleitendem Buphanidrin erfolgte durch fraktionierte Kristallisation aus Äther und aus Aceton, wobei 14,5 g reines Undulatin anfiel. Zu einer letzten Reinigung wurden 3,2 g Undulatin in Benzol aufgenommen und an 300 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Man eluierte in Fraktionen von 150 ml mit einem Gemisch von Benzol-Essigester 95:5, wobei die Fraktionen 6–36 nach Umkristallisieren aus Aceton 2,8 g reinstes Undulatin, Smp. 152–154° und $[\alpha]_D^{25} = -33^\circ$; -32° ($c = 0,26$; 0,52 in Chloroform), gaben. Lit. 6); Smp. 151–152°; $[\alpha]_D^{25} = -32,2^\circ$ ($c = 0,65$ in Chloroform). Die Substanz ist nach Smp., Misch-Smp., Papierchromatographie und IR.-Absorptionsspektrum identisch mit Undulatin¹³). Das UV.-Absorptionsspektrum in Äthanol zeigt ein Maximum bei 286 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,17$).

$C_{18}H_{21}O_5N$	Ber. C 65,2	H 6,4	O 24,1	N 4,2	NCH_3 0%
(331,4)	Gef. „ 65,5	„ 6,5	„ 23,9	„ 4,2	„ 0%

Undulatin löst sich in konz. Schwefelsäure bei geringen Konzentrationen mit gelber Farbe, in höherer Konzentration jedoch mit blavioletter, rasch nach orangegelb umschlagender Farbe. Mit konz. Salpetersäure gibt es eine zitronengelbe Lösung, die rasch nach grün umschlägt; in konz. Salzsäure löst sich Undulatin dagegen farblos.

2. *Distichamin*. 26,8 g Undulatin-Mutterlauge (s. III/1) wurden in 10 Scheidetrichtern mit je 300 ml Benzol 20mal mit 250 ml McILVAINE-Puffer pH 5,0 geschüttelt. Die wässrigen Pufferlösungen wurden vereinigt, mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und die Basen mit Chloroform aufgenommen. Die Chloroform-Extrakte ergaben nach Trocknen und Einengen 21,5 g gelbbraunes Öl (s. III/3).

Aus den vereinigten Benzolphasen der Verteilung, die mit einer Kaliumcarbonatlösung geschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet wurden, konnten nach Abdestillieren des Benzols im Vakuum 5,1 g braunes Öl erhalten werden. Die Chromatographie an 500 g Aluminiumoxyd ergab bei der Elution mit Benzol-Essigester 8:2 4,6 g farbloses Öl, das beim Anreiben mit Aceton kristallisierte. Die weitere Reinigung erfolgte durch zweimalige 30-stufige CRAIG-Verteilung zwischen Benzol-McILVAINE-Puffer pH 5 und Chloroform-McILVAINE-Puffer pH 2,4. Umkristallisation aus Aceton ergab grosse, farblose Prismen vom Smp. 161–162° und $[\alpha]_D^{21} = -56^\circ$ ($c = 0,478$ in Chloroform). Zur Analyse wurde 7 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{18}H_{19}O_5N$	Ber. C 65,6	H 5,8	O 24,3	N 4,3	OCH_3 9,4	%
(329,3)	Gef. „ 65,6; 65,4	„ 5,7; 5,6	„ 24,3; 24,4	„ 4,5; 4,1	„ 19,0; 18,5%	
	„ 65,9	„ 5,7%				

Die Substanz enthielt kein NCH_3 . Mikrohydrierungen in Eisessig mit PtO_2 und in Äthanol mit Pd-10% auf C ergaben den Verbrauch von 1,86 bzw. 1,96 Mol. Wasserstoff. Der positive Ausfall der Probe nach GAEBEL¹⁷) zeigt die Anwesenheit einer Methylendioxy-Gruppierung an.

IR.-Absorptionsspektrum in Nujol: Banden bei 1642, 1605 und 835 cm^{-1} sowie u. a. bei 1040 und 935 cm^{-1} (vgl. Fig. 1). In konz. Schwefelsäure und konz. Salzsäure löst sich das Alkaloid farblos, in konz. Salpetersäure mit zitronengelber Farbe.

Methojodid: 100 mg Distichamin wurden in 2 ml Methanol gelöst und mit überschüssigem Methyljodid 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Aus der Lösung fielen 140 mg farblose Nadeln aus, die aus Methanol umkristallisiert wurden: Smp. 223–226° (Zers.).

$C_{18}H_{19}O_5N, CH_3J$	Ber. C 48,4	H 4,7	N 3,0	OCH_3 6,6	J 26,9	%
(471,3)	Gef. „ 48,5	„ 4,6	„ 3,2	„ 13,1; 12,9	„ 26,7; 26,6%	

3. *Buphanidrin*. Das Basengemisch aus der Pufferlösung (s. III/2) wurde in 30 Stufen zwischen je 800 ml Chloroform und 0,1N Salzsäure verteilt. Die Fraktionen 1–13 ergaben nach der üblichen Aufarbeitung 16,7 g einer braunen, honigartigen Masse, die allen Kristallisationsversuchen wider-

¹⁷) G. O. GAEBEL, Arch. Pharm. 248, 225 (1910).

stand. Diese wurde in 150 ml 5-proz. Essigsäure aufgenommen, durch Talk klar filtriert und in der Wärme mit 70 ml einer gesättigten Ammoniumperchlorat-Lösung versetzt. Aus der Lösung kristallisierten beim Erkalten 20,4 g farblose Kristalle (entsprechend 15,5 g Buphanidrin). Das Rohkristallisat wurde aus Aceton-Äther 1:1 umkristallisiert: Smp. 240–242°; $[\alpha]_D^{25} = +4,9^\circ$ ($c = 0,50$ in 95-proz. Äthanol). Lit. 1): Smp. 240–242°; $[\alpha]_D^{20} = +5,5^\circ$ ($c = 0,706$ in 95-proz. Äthanol). Misch-Smp. mit authentischem Buphanidrin-perchlorat: 240–242°. UV.-Absorptionsspektrum in Äthanol: ein Maximum bei 281 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,14$). In konz. Schwefelsäure löst sich Buphanidrin-perchlorat mit intensiv violetter Farbe. Zur Analyse wurde 15 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$C_{18}H_{21}O_4N$	Ber. C 52,0	H 5,3	O 30,8	N 3,4	Cl 8,5%
(415,8)	Gef. „ 51,9	„ 5,2	„ 30,9	„ 3,3	„ 8,8%

4. *Buphanisin*. Die Aufarbeitung der Fraktionen 14–30 aus der Verteilung Chloroform-0,1N Salzsäure (s. III/3) ergab 5,0 g farblose Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Aceton farblose Nadeln vom Smp. 124–125° und $[\alpha]_D^{25} = -36^\circ$; -34° ($c = 0,239$; 0,478 in Chloroform) lieferten. Lit. 1): Smp. 122–124°. Misch-Smp. mit authentischen Buphanisin: 124–125°. UV.-Absorptionsspektrum in Äthanol: Maxima bei 240 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,57$) und 295 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,75$); IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1510 cm^{-1} sowie bei 1038 und 932 cm^{-1} . Mit konz. Schwefelsäure bildet Buphanisin anfänglich eine farblose Lösung, die sich langsam gelb färbt. Die Lösung in konz. Salpetersäure ist orange rot.

$C_{17}H_{19}O_3N$	Ber. C 71,6	H 6,7	O 16,8	N 4,9%
(285,3)	Gef. „ 71,7	„ 6,8	„ 16,9	„ 4,9%

IV. **Auftrennung der Alkaloide aus den wasserlöslichen Hydrochloriden.** 44,9 g Basen der wasserlöslichen Hydrochloride (vgl. II) wurden an der 100fachen Menge Aluminiumoxyd chromatographiert. Zu einer ersten groben Trennung eluierte man die Säule mit folgenden Lösungsmittelgemischen: 1. Benzol-Essigester 1:1 eluierte 9,32 g; 2. Essigester-Chloroform 1:1: 2,75 g; 3. Chloroform-Methanol (bis 5%): 32,84 g. Zur weiteren Auftrennung und Reinigung behandelte man die einzelnen Gruppen getrennt.

1. a) *Buphanisin*. Die 9,32 g der ersten Gruppe ergaben nach der Umkristallisation aus Aceton 6,0 g farblose Nadeln vom Smp. 124–125° und $[\alpha]_D^{25} = -34^\circ$ ($c = 0,591$ in Chloroform); -25° ($c = 0,628$ in 95-proz. Äthanol). Lit. 1): Smp. 122–124°; $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ$ ($c = 0,76$ in 95-proz. Äthanol). Misch-Smp. mit authentischem Buphanisin: 124–125°.

$C_{17}H_{19}O_3N$ (285,3)	Ber. C 71,6	H 6,7	N 4,9%	Gef. C 71,5	H 6,7	N 4,9%
----------------------------	-------------	-------	--------	-------------	-------	--------

b) *Buphacetin*. Die Mutterlauge von Buphanisin wurde in Benzol aufgenommen und an der 100-fachen Menge Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Elution mit Benzol-Essigester 8:2 bis 5:5 ergab weitere 2,9 g Buphanisin. Mit Essigester als Lösungsmittel wurden anschliessend 250 mg eluiert, die nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther 220 mg farblose Nadeln vom Smp. 182–183° und $[\alpha]_D^{25} = -73^\circ$; -73° ($c = 0,209$; 0,418 in Chloroform) und $[\alpha]_D^{21} = -51^\circ$ ($c = 0,418$ in 95-proz. Äthanol) lieferten.

$C_{20}H_{26}O_7N$	Ber. C 61,4	H 6,4	O 28,6	N 3,6	2 OCH ₃ 15,9%
(391,4)	Gef. „ 61,3; 61,6	„ 6,4; 6,5	„ 28,3; 28,4	„ 3,4	„ 15,8%
	Ber. NCH ₃ 0	CH ₃ CO 11,0%	Gef. NCH ₃ 0	CH ₃ CO 12,0%	

Der GAEBEL-Test¹⁷⁾ auf die Methylendioxy-Gruppe war positiv. UV.-Absorptionsspektrum in Äthanol: Maximum bei 285 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,19$). IR.-Absorptionsspektrum in Nujol: Banden bei 3125, 1735 und 1630 cm^{-1} , sowie bei 1040 und 938 cm^{-1} (vgl. Fig. 3).

Das Alkaloid löst sich in konz. Schwefelsäure mit rasch vergehender blassvioletter Farbe, in konz. Salpetersäure mit gelber Farbe, in konz. Salzsäure dagegen farblos.

Hydrolyse von Buphacetin: 10 mg wurden in 2 ml Methanol gelöst und mit 0,2 ml 2N methanolischer Kalilauge versetzt. Nach Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur entfernte man das Methanol im Vakuum, versetzte den Rückstand mit Wasser und filtrierte ab, wobei 9 mg Kristalle erhalten wurden. Nach Umkristallisation aus viel Aceton: Blättchen vom Smp. 264–266° (Zers.); $[\alpha]_D^{21} = -124^\circ$ ($c = 0,247$ in Chloroform). Das Alkamin löst sich in konz. Schwefelsäure mit rasch vergehender, blassvioletter Farbe, in konz. Salpetersäure mit gelber Farbe.

2. a) *Acetyl-nerbowdin*. Die erneute Chromatographie der 2. Gruppe an der 100fachen Menge Aluminiumoxyd ergab bei der Elution mit Benzol-Essigester 1 : 1 665 mg Kristalle, die nach wiederholter Chromatographie und mehrfacher Umkristallisation aus Äther folgende Daten aufwiesen: Smp. 207–209°; $[\alpha]_D^{21} = -116^\circ$ ($c = 0,40$ in Chloroform); -45° ($c = 0,395$ in 95-proz. Äthanol).

$C_{19}H_{23}O_4N$	Ber. C 63,1	H 6,4	O 26,6	OCH_3 8,6	NCH_3 0%
(361,4)	Gef. „ 63,2; 63,1	„ 6,4; 6,3	„ 26,0; 26,2	„ 8,5; 8,8	„ 0%
	Ber. CH_3CO 11,9%	Gef. CH_3CO 15,5%			

Der GAEBEL-Test¹⁷⁾ zeigt die Anwesenheit einer Methylendioxy-Gruppe. UV.-Absorptionsspektrum in Äthanol: Maximum bei 285 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,22$); IR.-Absorptionsspektrum in CH_2Cl_2 : Banden bei 3560, 1745 und 1622 cm^{-1} sowie bei 1050 und 942 cm^{-1} (vgl. Fig. 2). In konz. Schwefelsäure löst sich das Alkaloid mit violetter Farbe, die sich langsam nach orange verändert, in konz. Salpetersäure löst es sich mit zitronengelber Farbe.

Hydrolyse von Acetyl-nerbowdin: Eine Lösung von 10 mg Acetylnerbowdin in 2 ml Methanol versetzte man mit 0,2 ml 2N methanolischer Kalilauge. Nach Stehen über Nacht bei Zimmer-temperatur wurde das Methanol im Vakuum entfernt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und an Aluminiumoxyd gereinigt. Die Elution mit Chloroform-1% Methanol ergab 8 mg; nach Umkristallisation aus Aceton: Smp. 230–232° (Zers.); $[\alpha]_D^{21} = -105^\circ$ ($c = 0,284$ in Chloroform). Das Alkaloid war nach Misch-Smp.¹³⁾, IR.-Absorptionsspektrum und Papierchromatographie identisch mit Nerbowdin.

b) *Buphanamin*. Die Fortsetzung der Elution mit Essigester ergab 1,65 g Substanz, die nach Umkristallisation aus Aceton farblose Prismen vom Smp. 184–185°; $[\alpha]_D^{21} = -194^\circ$ ($c = 0,247$ in Chloroform) lieferte. Lit. ¹⁾: Smp. 184–186°. Misch-Smp. mit authentischem Buphanamin: 184–185°. UV.-Absorptionsspektrum in Äthanol: Maximum bei 285 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,21$); IR.-Absorptionsspektrum: Banden in Nujol bei 3175 und 1620 cm^{-1} sowie bei 1042 und 930 cm^{-1} . Buphanamin löst sich in konz. Schwefelsäure mit intensiv violetter Farbe.

$C_{17}H_{19}O_4N$	Ber. C 67,8	H 6,4	O 21,2	N 4,7%
(301,3)	Gef. „ 67,6	„ 6,2	„ 21,2	„ 4,5%

3. Die bei der Elution mit Chloroform unter Methanolzusatz erhaltene braune, zähflüssige Masse (32,84 g) wurde in Aceton aufgenommen und über Nacht stehengelassen. Dabei kristallisierten 11,8 g Substanz aus. Beim Einengen der Mutterlauge wurden weitere 4,8 g Kristalle erhalten. Diese chromatographierte man an der 100fachen Menge Aluminiumoxyd (Elution in 1000-ml-Portionen):

a) *Buphanamin*. Chloroform mit 0,5% Methanol eluierte in den Fraktionen 16–18 3,9 g Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Aceton in Smp., Misch-Smp., $[\alpha]_D^{21}$, UV.- und IR.-Absorptionsspektren identisch mit Buphanamin waren (vgl. Absch. IV/2b).

b) *Crinin* (auch Crinidin genannt)¹⁾ ^{14b)}. Nach der Elution von Buphanamin wurden mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch (Fraktionen 19–41) 3,1 g Crinin erhalten. Nach Umkristallisieren aus Aceton: feine Nadeln vom Smp. 209–211°; $[\alpha]_D^{21} = -21^\circ$ ($c = 0,50$ in 95-proz. Äthanol). Lit. ¹⁾: Smp. 208–210°; $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,50$ in 95-proz. Äthanol). Misch-Smp. mit authentischem Crinin: 208–210°. UV.-Absorptionsspektrum in Äthanol: Maxima bei 238 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,53$) und 294 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,71$); IR.-Absorptionsspektrum in Nujol: Banden bei 3150 und 1510 cm^{-1} sowie bei 1040 und 938 cm^{-1} . Crinin löst sich in konz. Schwefelsäure farblos bis gelblich, in konz. Salpetersäure orangegelb.

$C_{16}H_{17}O_3N$	Ber. C 70,8	H 6,3	O 17,7	N 5,2%
(271,3)	Gef. „ 70,6	„ 6,2	„ 17,8	„ 5,5%

c) *Nerbowdin*. Nach der Entfernung des Crinins wurde von der Säule mit Chloroform-1% Methanol 9,0 g Nerbowdin eluiert, das aus Chloroform-Aceton und hernach aus Äthanol Kristalle vom Smp. 240–242° (Zers.); $[\alpha]_D^{21} = -103^\circ$ ($c = 0,242$ in Chloroform) lieferte. Lit. ¹¹⁾: Smp. 230–232° (aus Chloroform-Aceton); 244–245° (Zers.; aus Äthanol); $[\alpha]_D^{23} = -108,8^\circ$ ($c = 0,97$ in Chloroform).

$C_{17}H_{21}O_5N$	Ber. C 63,9	H 6,6	O 25,1	N 4,4	OCH_3 9,7%
(319,4)	Gef. „ 63,6	„ 6,8	„ 25,2	„ 4,1	„ 9,6%

Die Substanz ist nach Smp., Misch-Smp.¹²⁾, IR.-Absorptionsspektrum und Papierchromatographie identisch mit Nerbowdin. UV.-Absorptionsspektrum in Äthanol: ein Maximum bei 284 m μ ($\log \epsilon = 3,22$); IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3450, 3200–2400 und 1620 cm⁻¹, sowie bei 1038 und 935 cm⁻¹. Nerbowdin löst sich in konz. Schwefelsäure mit violetter Farbe, die langsam nach orange umschlägt; in konz. Salpetersäure mit zitronengelber Farbe.

Nerbowdin-hydrochlorid: 200 mg Nerbowdin wurden in 1 ml 2N Salzsäure gelöst, mit etwas Äthanol versetzt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert: Smp. 255–260° (Zers.); $[\alpha]_D^{21} = -87^\circ$ ($c = 0,924$ in Wasser). Lit.¹¹⁾: Smp. 254–265° (Zers.); $[\alpha]_D^{23} = -86,1^\circ$ ($c = 0,87$ in Wasser).

C₁₇H₂₁O₅N, HCl (355,8) Ber. C 57,4 H 6,2 O 22,5% Gef. C 57,3 H 6,1 O 22,6%

d) *Crinamidin*. Die Mutterlaugen IV/3 (Seite 500) wurden erneut an Aluminiumoxyd chromatographiert. Bei der Elution mit Chloroform-0,5% Methanol wurden 6,1 g Buphanamin erhalten.

Aus den Fraktionen, die beim Eluieren mit Chloroform unter Zusatz von 1% Methanol erhalten wurden, konnten weitere 1,3 g Nerbowdin auf Grund der Schwerlöslichkeit in Aceton abgetrennt werden. Aus der eingengten Mutterlauge kristallisierten 900 mg rohes Crinamidin aus, das durch fraktionierte Kristallisation von begleitendem Crinin befreit werden konnte. Aus Aceton umkristallisiert zeigte Crinamidin den Smp. 221–223° (Zers.); $[\alpha]_D^{21} = -12^\circ$ ($c = 0,165$ in Äthanol); -5° ($c = 0,188$ in Chloroform). Lit.¹¹⁾: Smp. 232–233°; $[\alpha]_D^{27} = -7^\circ$ ($c = 0,6$ in Chloroform). Der GAEBEL-Test¹⁷⁾ auf die Methylendioxy-Gruppe fiel positiv aus.

C₁₇H₁₉O₅N Ber. C 64,3 H 6,0 O 25,2 OCH₃ 9,8 NCH₃ 0%
(317,3) Gef. „ 63,8; 63,8 „ 5,7; 5,8 „ 25,0; 25,0 „ 9,7; 9,8 „ 0%

Die Substanz ist nach Smp., Misch-Smp.¹²⁾, IR.-Absorptionsspektrum und Papierchromatographie identisch mit Crinamidin. UV.-Absorptionsspektrum: ein Maximum bei 286 m μ ($\log \epsilon = 3,20$); IR.-Absorptionsspektrum in Nujol (gleich demjenigen von Undulatin): Banden bei 3100 und 1620 cm⁻¹, sowie bei 1040 und 940 cm⁻¹. Crinamidin löst sich in konz. Schwefelsäure mit blassvioletter, rasch vergänglicher Farbe, in konz. Salpetersäure mit zitronengelber Farbe, die nach blaugrün umschlägt.

Acetyl-crinamidin: 100 mg Crinamidin wurden in 2,5 ml Pyridin gelöst, mit 2 ml Acetanhydrid versetzt, bei Zimmertemperatur über Nacht stehengelassen und anschliessend 30 Min. im Wasserbad erhitzt. Nach Zersetzen des überschüssigen Acetanhydrids mit Wasser dampfte man im Vakuum ein, versetzte den Rückstand mit Kaliumcarbonatlösung und extrahierte mit Chloroform 130 mg gelbes Öl. Das Öl wurde an 13 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Elution mit Benzol-Essigester 9:1 ergab 111 mg farbloses Öl, das aus Äther-Petroläther umkristallisiert wurde: farblose Prismen vom Smp. 144–145°. IR.-Absorptionsspektrum: in Nujol, Banden bei 1750, 1623, 1235, 1040 und 950 cm⁻¹; in CH₂Cl₂, Banden bei 1735, 1615, 1240, 1040 und 940 cm⁻¹. Acetyl-crinamidin löst sich in konz. Schwefelsäure mit rotbrauner, in konz. Salpetersäure mit gelber Farbe, die nach grün umschlägt.

C₁₉H₂₁NO₆ (359,4) Ber. C 63,5 H 5,9% Gef. C 63,2 H 5,9%

Die Mutterlauge von Crinamidin wurde einer CRAIG-Verteilung zwischen Chloroform-MCLVAINE-Puffer pH 6,2 unterworfen. Die Fraktionen 18–30 lieferten insgesamt 2,9 g Crinin. Die Fraktionen 4–17 enthielten ein Gemisch von 3 Alkaloiden, das weder durch Chromatographie, CRAIG-Verteilung noch durch fraktionierte Kristallisation aufgetrennt werden konnte. Das Gemisch liess sich auf übliche Weise acetylieren, jedoch gelang auch die Trennung der Acetylprodukte nicht.

e) *Lycorin*. Die weitere Entwicklung der Säule mit Chloroform unter Zusatz von 2% Methanol ergab 3,4 g eines dunklen Harzes, aus dem sich durch Lösen in Chloroform 95 mg Lycorin gewinnen liessen.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Dr. W. SCHÖNIGER) ausgeführt, die Spektren in unserer spektralanalytischen Abteilung (Dr. H. G. LEMANN) aufgenommen.

ZUSAMMENFASSUNG

Aus den frischen Zwiebeln von *Buphane disticha* (L. F.) HERB. (Amaryllidacee), die 0,3% Alkaloide enthalten, konnten 11 einheitliche Alkaloide (95% der Gesamtalkaloide) isoliert werden. Die Alkaloide Buphanidrin, Buphanamin, Nerbowdin und Lycorin sind schon früher, die an sich schon bekannten Alkaloide Undulatin, Buphanisin, Crinin (Crinidin) und Crinamidin erstmals bei diesen Untersuchungen aus *Buphane disticha* gewonnen worden.

Ausserdem wurden noch drei neue Alkaloide gefunden: Distichamin, Acetylnerbowdin und Buphacetin. Die zwei letztgenannten Substanzen sind Esteralkaloide.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium SANDOZ, Basel

61. Partialsynthese von Aldosteron¹⁾

Über Steroide, 177. Mitteilung²⁾

von K. Heusler, J. Kalvoda, Ch. Meystre, P. Wieland, G. Anner,
A. Wettstein, G. Cainelli, D. Arigoni und O. Jeger

(18. I. 61)

Unter den hochwirksamen Nebennierenrinden-Hormonen ist das Aldosteron das einzige, welches sich bis vor kurzem nicht aus natürlich vorkommenden Steroiden teilsynthetisch aufbauen liess. Zwar sind z. B. die als Ausgangsstoffe in Frage kommenden beiden Alkaloide Holarrhimin und Conessin kürzlich zu 18-oxygenierten Pregnanen abgebaut worden³⁾⁴⁾, doch fehlt diesen Produkten die im Aldosteron enthaltene 11-Sauerstoff-Funktion. Da der Zugang zum Kohlenstoffatom 18 mit den Methoden der «klassischen Chemie» (z. B. über eine aktivierende Nachbargruppe) durch das quaternäre Kohlenstoffatom 13 verschlossen ist, und da auch auf mikrobiologischem Wege eine 18-Oxygenierung bisher nicht erzielt werden konnte, blieb die Gewinnung von Aldosteron vorerst der Totalsynthese⁵⁾ vorbehalten.

¹⁾ XIX. Mitt. über Synthesen in der Aldosteron-Reihe. Ein Teil dieser Arbeit wurde in einer vorläufigen Mitteilung (vgl. *Experientia* 16, 21 (1960)) veröffentlicht. XVIII. Mitt. s. P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 43, 2066 (1960).

²⁾ 176. Mitt.: R. F. ZÜRCHER & J. KALVODA, *Helv.* 44, 198 (1961). Diese Arbeit stellt zugleich die 220. Mitt. in der Reihe «Über Steroide und Sexualhormone» dar; 219. Mitt. vgl. J. KALVODA, G. ANNER, D. ARIGONI, K. HEUSLER, H. IMMER, O. JEGER, M. L. J. MIHAJLOVIĆ, K. SCHAFFNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 44, 186 (1961).

³⁾ Vgl. die Übersicht von K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, *Experientia* 16, 169 (1960).

⁴⁾ a) N. L. MCNIVEN, *Chemistry and Ind.* 1957, 1296. b) L. LÁBLER und F. ŠORM, *ibid.* 1958, 1661; *Coll. czechoslov. chem. Commun.* 24, 2975 (1959). c) F. BUZZETTI, W. WICKI, J. KALVODA & O. JEGER, *Helv.* 42, 388 (1959). d) R. PAPP, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 1010 (1959).

⁵⁾ a) J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER & A. WETTSTEIN, *Experientia* 11, 365 (1955); J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* 40, 1034, 1438, 2291 (1957). b) A. LARDON, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 40, 666 (1957). c) S. A. SZPILFOGEL, W. J. VAN DER BURG, C. M. SIEGMANN & D. A. VAN DORP, *Rec. trav. chim. Pays-Bas* 75, 1043 (1956); 77, 157 (1958); W. J. VAN DER BURG, D. A. VAN DORP, O. SCHINDLER, C. M. SIEGMANN & S. A. SZPILFOGEL, *ibid.* 77, 171 (1958). d) W. S. JOHNSON, J. C. COLLINS, R. PAPP & M. B. RUBIN, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 2585 (1958). e) K. HEUSLER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* 42, 1586 (1959).